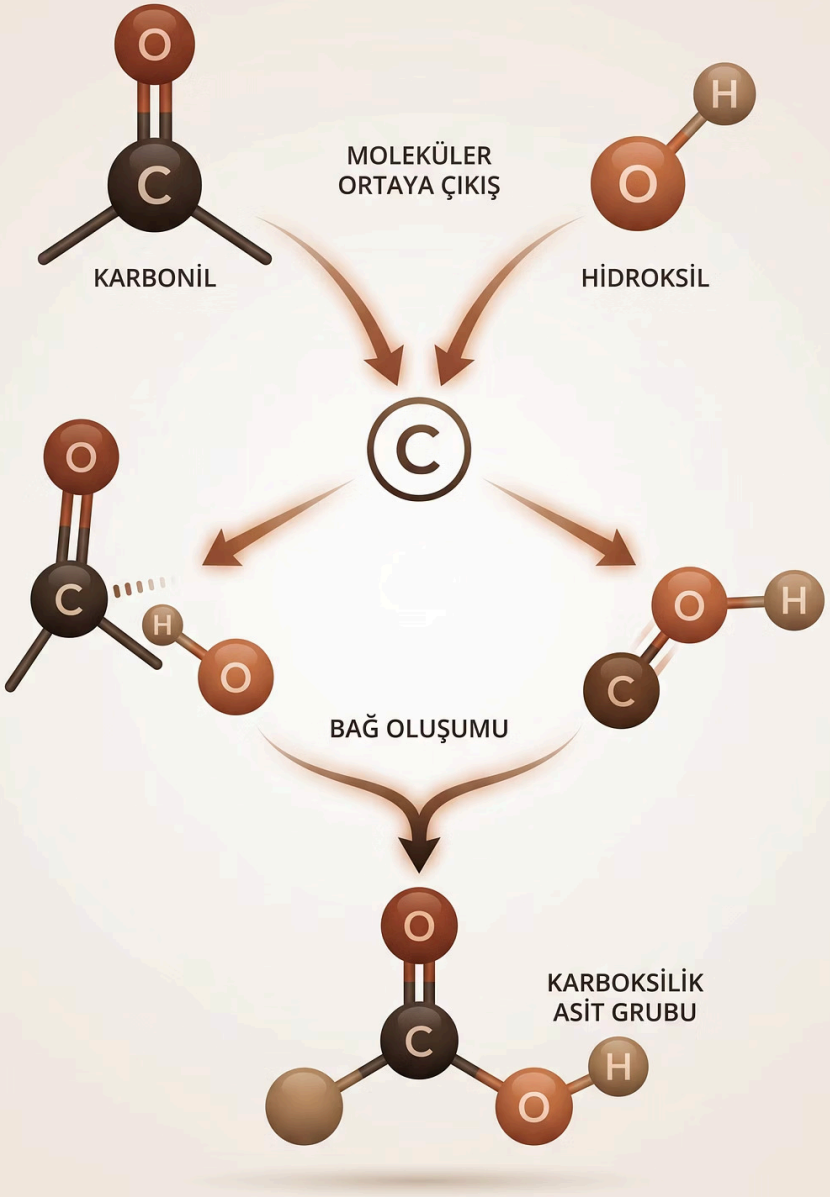
Karboksilik Asitler ve Nitriller

Moleküler Mimaride Asitlik, Reaktivite ve Hassas Dengelerin İnşası

DERS SUNUMU | TERADİGMA



Karboksil Grubunun Emergent Yapısı

Karbonil (C=O) ve hidroksil (-OH) grupları, aynı karbon atomunda bir araya getirildiğinde tamamen yeni bir özellik ortaya çıkar: **asitlik**

Ayrı Gruplar

Bu iki grubun her biri ayrı ayrı ele alındığında ne asit ne de proton verici değildir

Birliktelik

Birliktelikleri, "beliren" (emergent) bir özellik üretir

Kaynak

Bu özelliğin kaynağı iki mekanizmada yatmaktadır: Rezonans ve İndüktif Etki

Bronsted-Lowry Çerçevesinde Karboksilik Asit İyonlaşması

Karboksilik asitler, sulu çözeltide karboksilat anyonu ($RCOO^-$) ve hidronyum iyonu (H_3O^+) oluşturacak şekilde dengeye göre iyonlaşır.

Konjuge Baz Kararlılığı

Dengenin ürünler yönüne kaymasını belirleyen temel etken: oluşan konjuge bazın ($RCOO^-$) kararlılığıdır

Asit Gücü

Konjuge baz ne kadar kararlıysa, asit o kadar güçlüdür

Kararlılık Kaynağı

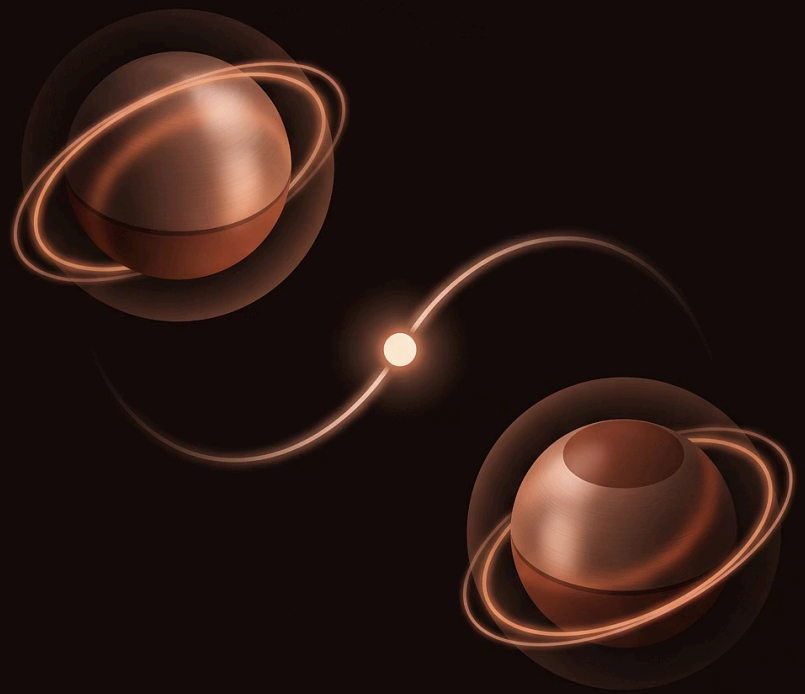
Kararlılık ise rezonans ve indüktif etki ile sağlanır

Rezonans Stabilizasyonu: Yükün Dağıtılması

Alkolde ($R\text{-}O^-$) negatif yük tek bir oksijen üzerinde lokalize kalır; bu kararsızlık nedeniyle alkoller çok zayıf asittir (pKa ~16).

- Karboksilatta ise merkez karbon ile her iki oksijenin p-orbitalleri örtüşür
- Negatif yük üç atom (O-C-O) üzerine delokalize edilmiş olur
- DFT hesaplamaları, iki C-O bağının eşit uzunlukta (~1.26 Å) ve her oksijende yükün -0.5 olduğunu gösterir

> Bu simetri, karboksilik asitleri alkollerden yaklaşık 10^{11} kat daha asidik kılar (pKa ~4.76).

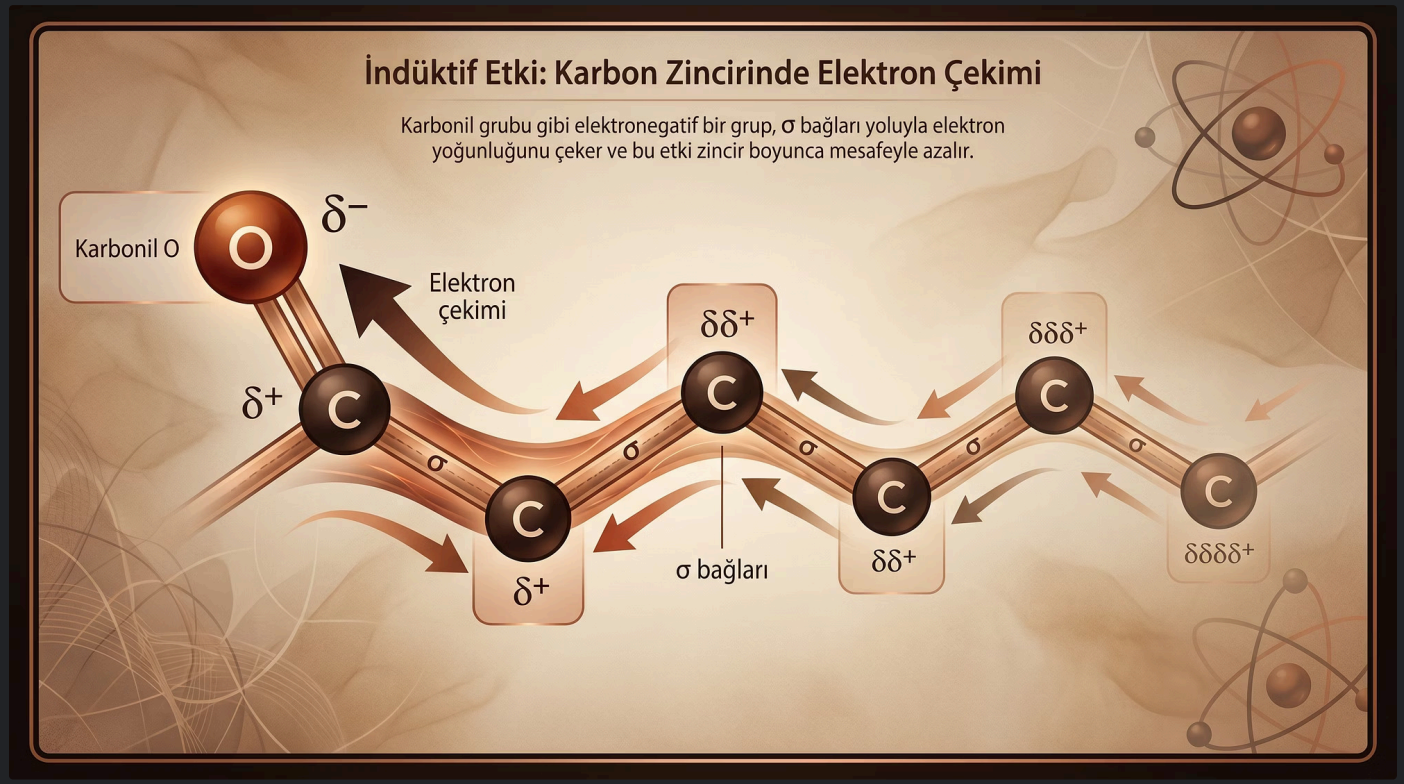


Rezonans: Bir Tefekkür Notu

Elektronların "daha kararlı olmak" gibi bir amacı olabilir mi? Bir oksijen atomu, yanındaki karbonil grubunu "görüp" yükünü onunla paylaşmayı "akıl edebilir" mi?

Rezonans dediğimiz olay, maddeye yerleştirilmiş "kararlılığa meyil" kanununun bir tezahürüdür. Şuursuz atomların kendi kararlarıyla yaptıkları bir işbirliği değil; atomları belli bir düzene yönelten, ilim ve irade sahibi bir yaratıcının koyduğu kanunların gereğidir.

İndüktif Etki: Sigma Bağları Üzerinden Çekim



Karbonil grubundaki yüksek elektronegatiflikli oksijen, sigma (σ) bağları üzerinden elektron yoğunluğunu kendine çeker.

→ O-H Bağı Zayıflar

Bu çekim, O-H bağını zayıflatarak protonun kopmasını kolaylaştırır

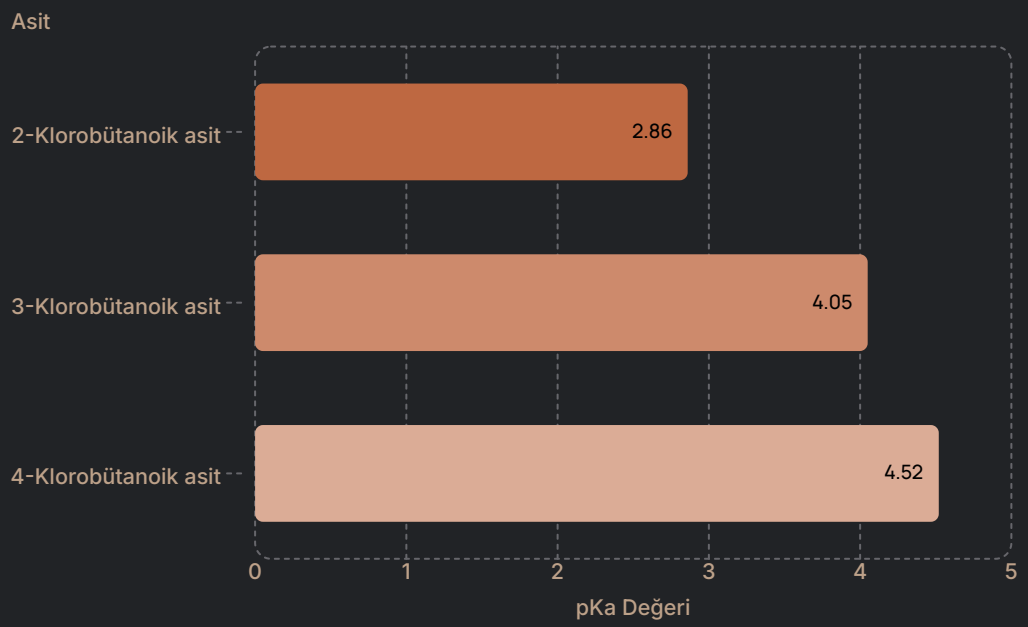
→ Yük Yayılımı

İyonlaşma sonrası oluşan negatif yükün molekül üzerine yayılmasına katkı sağlar

→ Mesafeye Bağlı Sönümleme

İndüktif etki mesafeye bağlıdır ve zincir boyunca hızla sönümlenir

İndüktif Etkide Mesafe Bağımlılığı

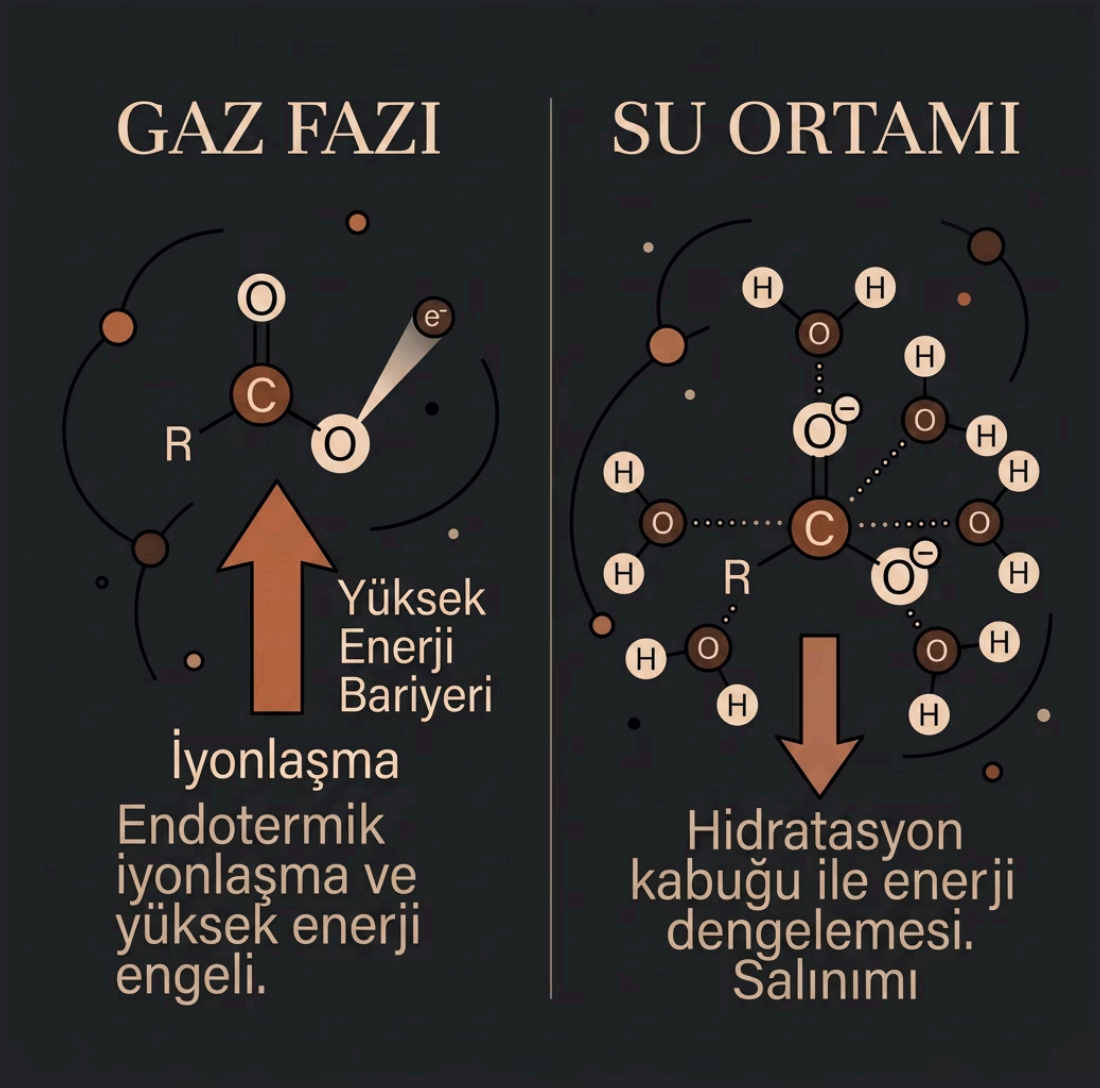


Klor atomunun karboksil grubuna uzaklığı arttıkça asitlik üzerindeki artırıcı etkisi azalır.

- **2-Klorobütanoik asit:** pKa = 2.86
- **3-Klorobütanoik asit:** pKa = 4.05
- **4-Klorobütanoik asit:** pKa = 4.52

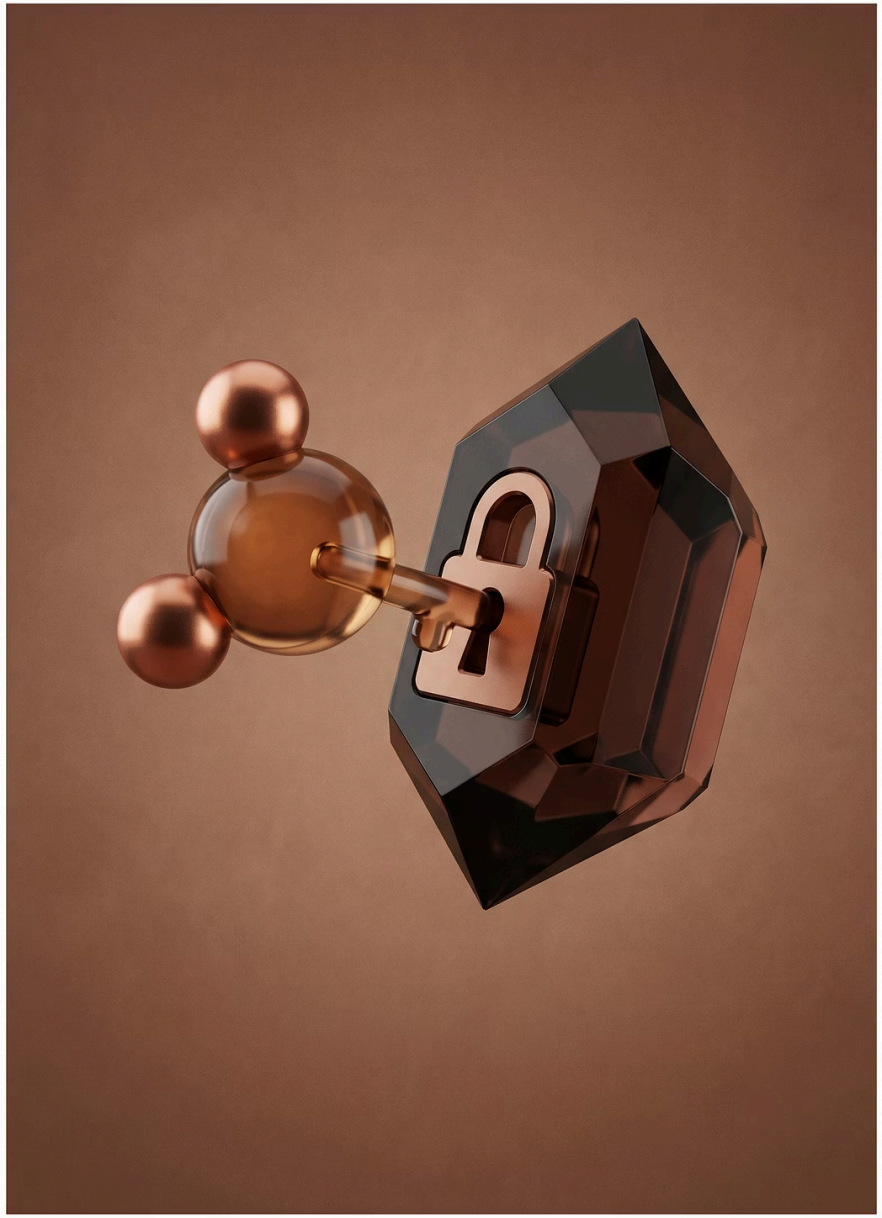
Moleküler yapı içindeki her bir atomun konumu, fonksiyon üzerinde bu denli hassas bir etkiye sahip olacak şekilde tasarlanmıştır.

Termodinamik Perspektif: Solvatasyon Olmadan Asitlik Yok



Gaz fazında karboksilik asit iyonlaşması son derece endotermiktir; yani izole ortamda proton koparılması enerji açısından dezavantajlıdır.

- Su ortamında oluşan iyonlar, hidrasyon kabukları tarafından sarılır
- İyon-dipol etkileşimleri ve hidrojen bağlarından açığa çıkan hidrasyon entalpisi, proton kopması için gereken enerjiyi karşılar
- Moleküler Dinamik simülasyonları, karboksilat etrafındaki su yapısının entropik maliyeti aştığını gösterir

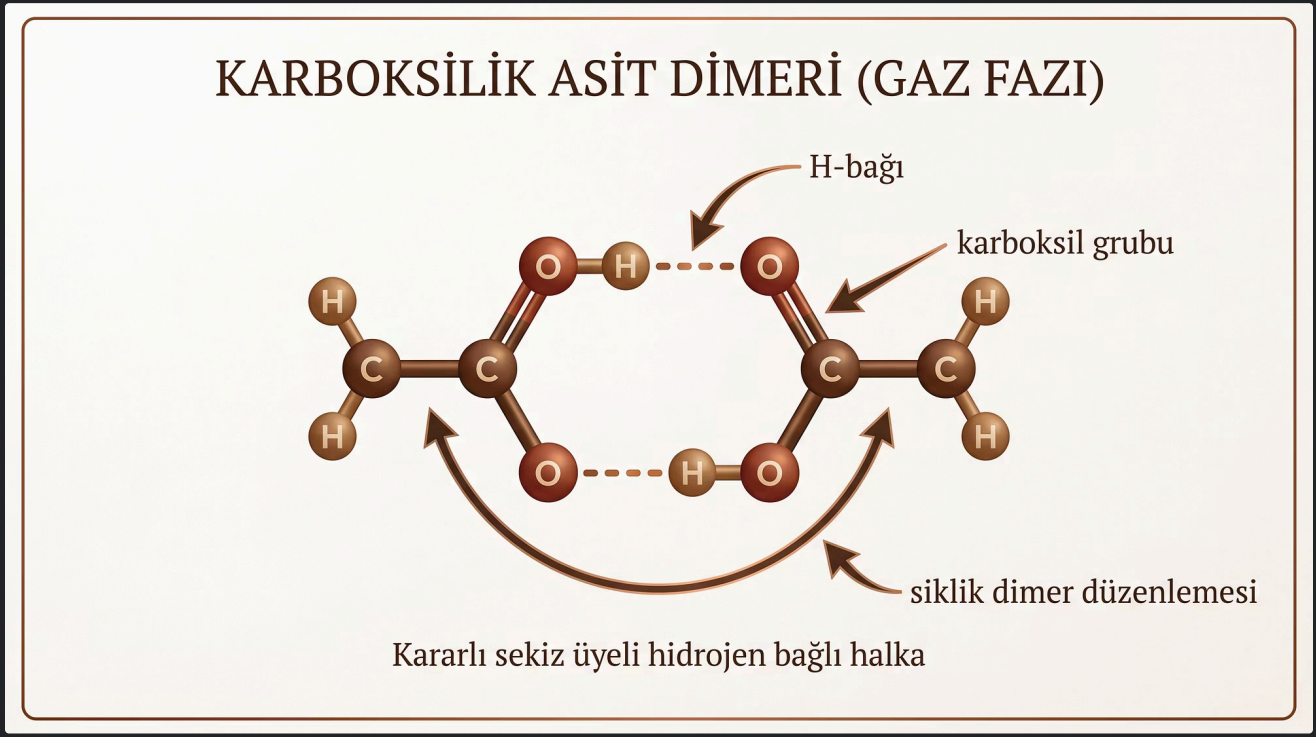


Su ile Uyumun Anlamı

Asitlik, molekülün tek başına sahip olduğu bir özellik değil, su ile buluştuğunda ortaya çıkan bir potansiyeldir.

Su molekülünün dipol yapısı ile asidin iyonlaşma gereksinimi arasındaki bu uyum, birbirini tamamlayan "kilit-anahtar" ilişkisine benzer. İki bağımsız sistem arasındaki bu hassas uyumun tesadüfen var olması düşünülemez.

Dimerleşme ve Kaynama Noktaları



Karboksilik asitler hem hidrojen bağı donörü (-OH) hem de akseptörüdür (C=O); bu ikili özellik, sekiz üyeli halkalı kararlı dimerler oluşturulmasına olanak tanır.

- Formik ve asetik asit gibi küçük moleküller, gaz fazında bile dimer formunu korur
- Bu dimer kararlılığı, kaynama noktasını benzer molekül ağırlıklı alkollerden yüksek tutar

Asetik Asit	Propanol
Kaynama Noktası: **118°C**	Kaynama Noktası: **97°C**

Çözünürlük ve Amfipatik Karakter

Karboksil grubu hidrofilik, alkil zinciri ise hidrofobiktir; bu dualite hücre zarı kimyasının temelidir.

C1–C4 Asitler

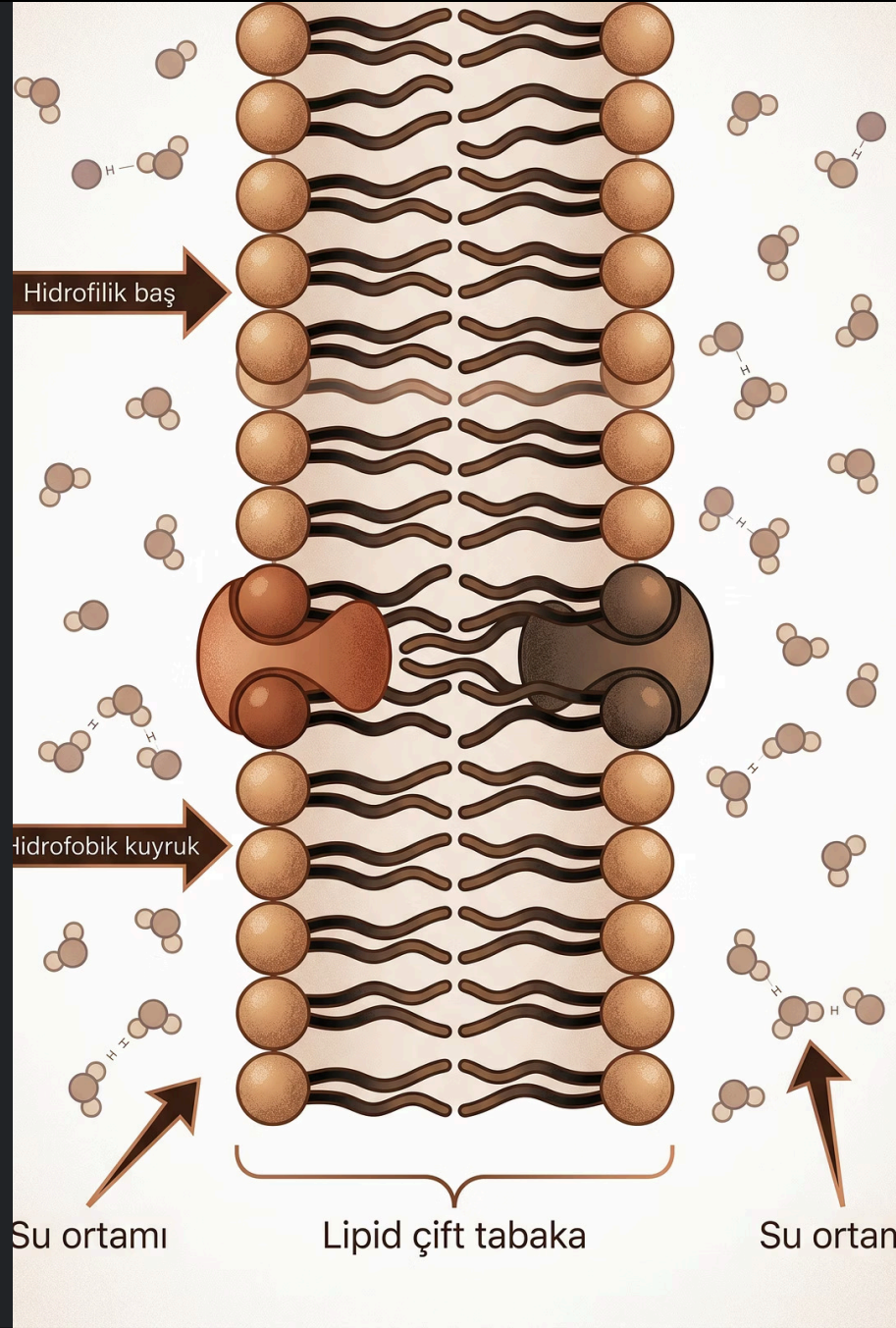
Küçük zincirli asitler suda her oranda çözünür

C5+ Asitler

Beş karbondan sonra çözünürlük hızla azalır

Yağ Asitleri

Uzun zincirli karboksilik asitler, amfipatik karakter sayesinde hücre zarlarının kompartman yapısını oluşturmak üzere tasarlanmıştır

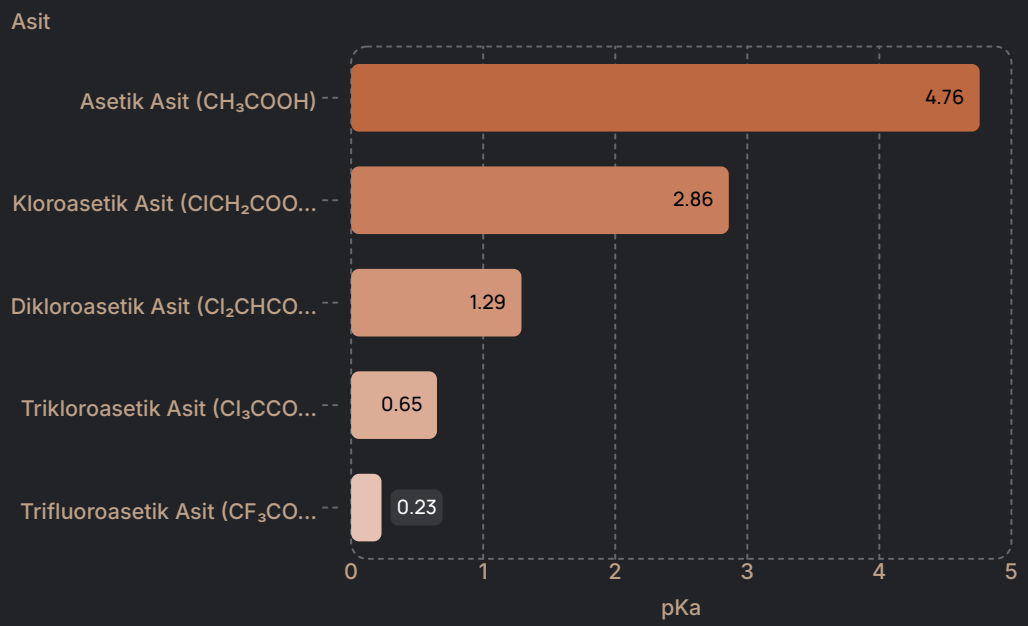


Elektron Çekici Gruplar (EWG) ile Asitlik Artışı

Karboksil grubuna komşu elektronegatif atomlar (-I etkisiyle) iki sonuç doğurur:

1. **O-H Bağı Zayıflar**
   O-H bağındaki elektron yoğunluğu azalır → proton daha kolay kopar
2. **Anyon Stabilize Edilir**
   İyonlaşma sonrası negatif yük, elektronegatif atomlara yayılır → anyon stabilize edilir

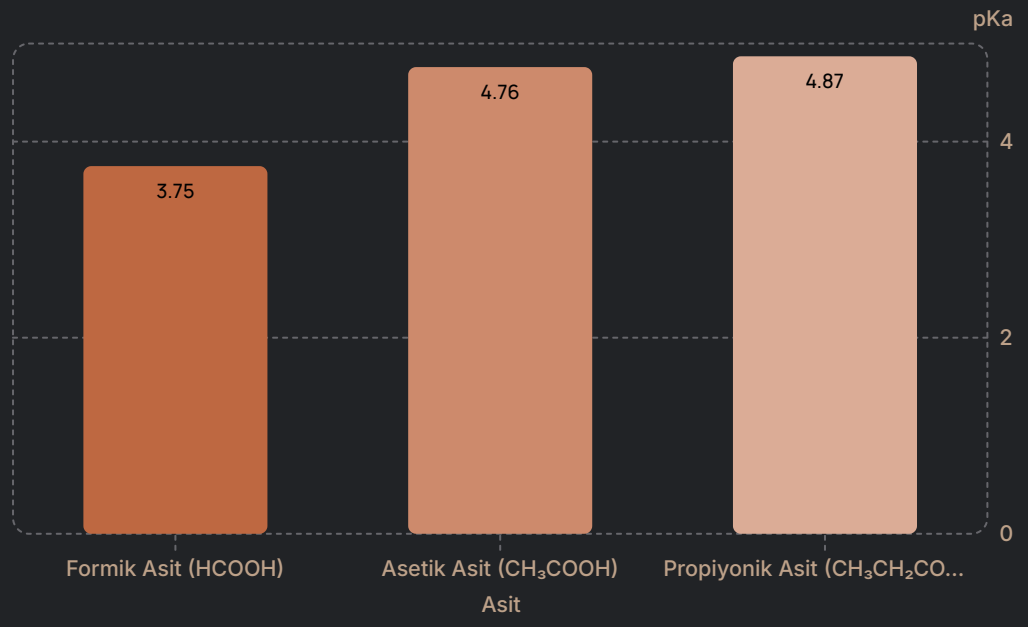
EWG Etkisi: Sayısal Karşılaştırma



Klor ve flor atomlarının sayısı ve cinsi arttıkça asitlik dramatik biçimde yükselir. pKa değeri düştükçe asit güçlenir.

Trifluoroasetik asit (pKa = 0.23), üç flor atomunun kümülatif indüktif etkisiyle asetik asitten yaklaşık 34.000 kat daha güçlü bir asittir.

Elektron Verici Gruplar (EDG) ile Asitlik Azalışı



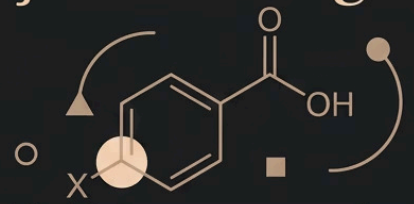
Alkil grupları (+I etkisiyle) karboksil grubuna elektron yoğunluğu pompalar ve anyonu kararsızlaştırır.

- **Formik Asit ($HCOOH$):** pKa = 3.75
- **Asetik Asit (CH_3COOH):** pKa = 4.76
- **Propiyonik Asit (CH_3CH_2COOH):** pKa = 4.87

Zincir uzadıkça +I etkisi doygunluğa ulaşır ve pKa değişimi durur.

Aromatik Sistemlerde Rezonans–İndüktif Çatışması

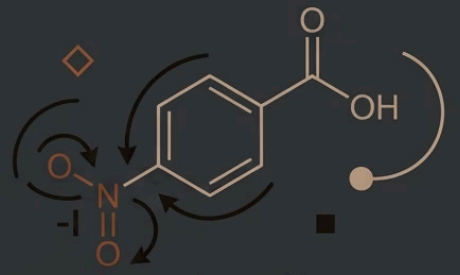
Benzoyik Asit Çözünürlüğü



Elektron veren gruplar asitliği azaltır, elektron çekenler artırır.

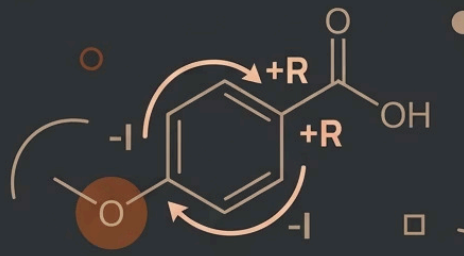
Ka ve pKa Değerleri

p-Nitrobenzoyik Asit



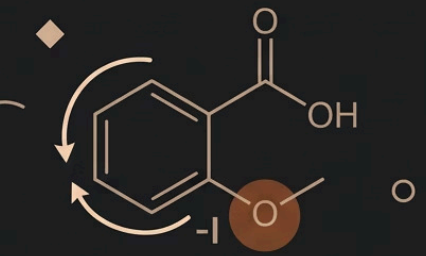
Nitro grubu (-NO2) güçlü elektron çekicidir (-I, -R). p-Nitrobenzoyik asit daha güçlüdür.
Ka: ~3.6 x 10^{-4} I pKa: 3.44.

p-Metoksibenzoyik Asit



Metoksi grubu (-OCH3) +R etkisiyle asitliği azaltır.
Ka: ~3.4 x 10^{-5} I pKa: 4.47.
Daha zayıf asit.

m-Metoksibenzoyik Asit



Meta pozisyonunda sadece -I etkisi mevcuttur.
Asitlik artar.
Ka: ~8.1 x 10^{-5} I pKa: 4.09.

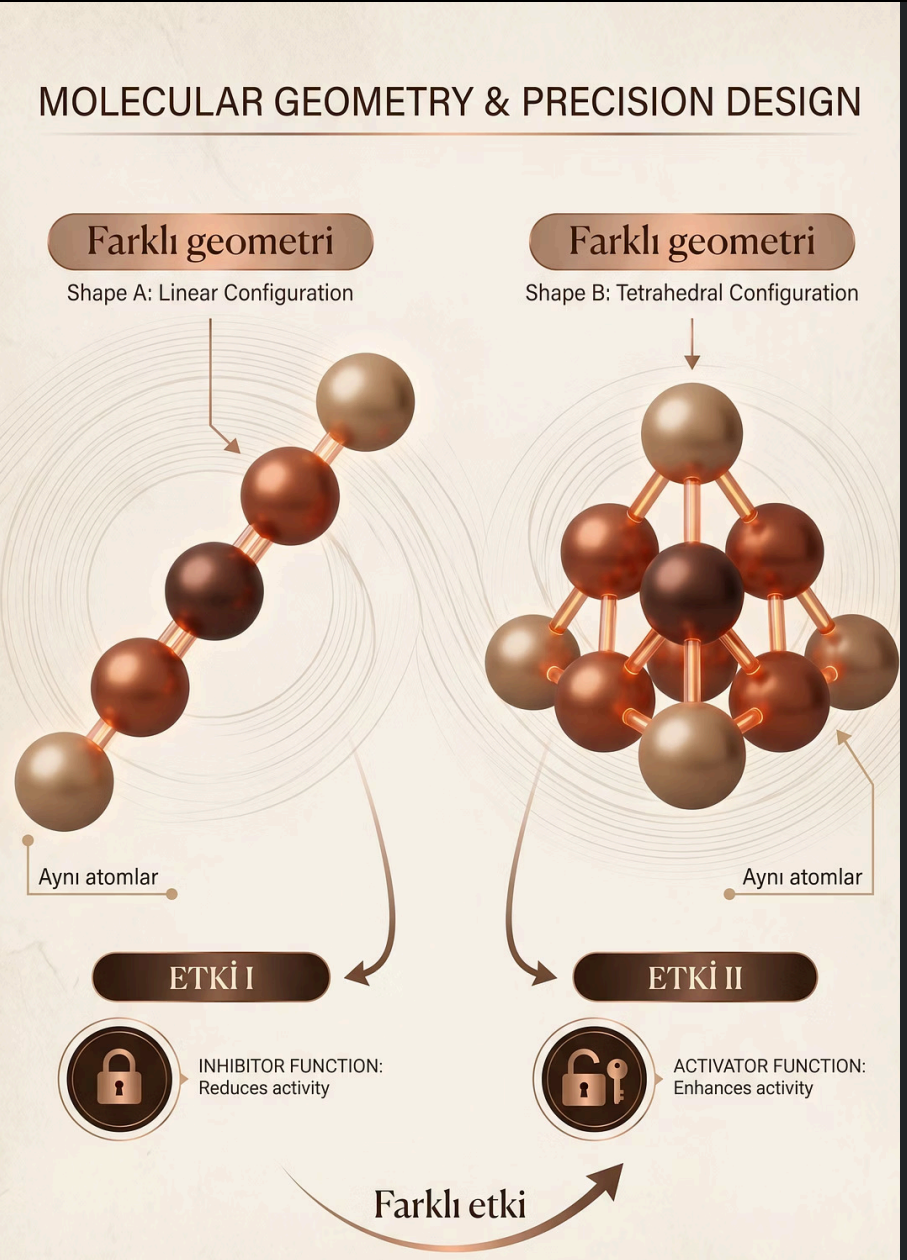
Benzoik asit türevlerinde aynı grup, konuma göre zıt yönde etki gösterebilir:

Nitro Grubu ($-NO_2$)

Hem -I hem -R etkisiyle elektron çeker; p-nitrobenzoik asit (pKa 3.44) benzoik asitten (pKa 4.20) güçlüdür

Metoksi Grubu ($-OCH_3$)

Para konumunda +R baskındır → asitlik azalır (pKa 4.47); meta konumunda yalnızca -I etki çalışır → asitlik artar (pKa 4.09)

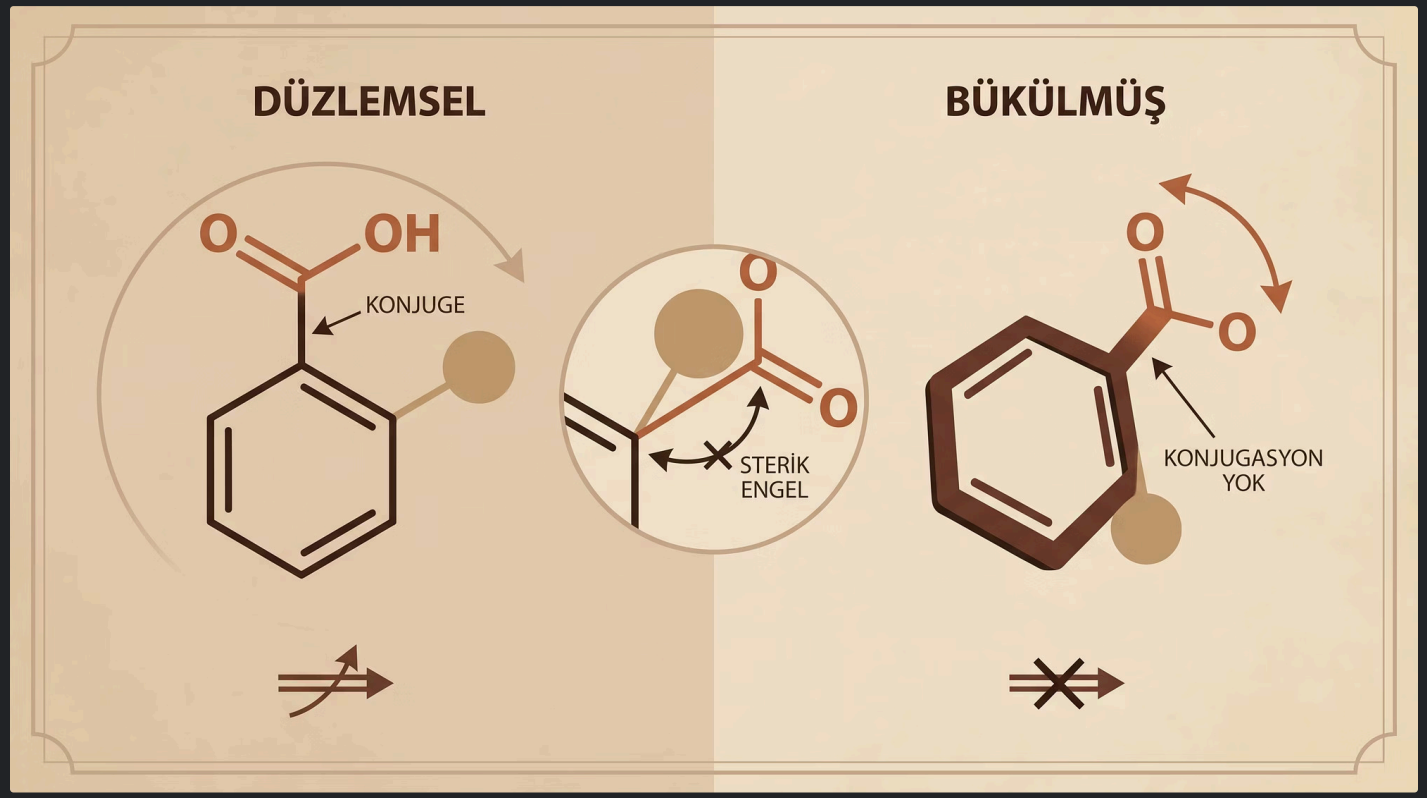


Konum Farkının Tasarıma İşareti

Aynı atomlar, aynı bağlar — yalnızca dizilim farklı olduğu için birinde asitlik artıyor, diğerinde azalıyor.

Geometrinin fonksiyon üzerinde bu denli belirleyici olması, "yapı-fonksiyon ilişkisinin" tesadüfle açıklanamayacak kadar hassas bir tasarıma işaret ettiğini ortaya koyar.

Orto Etkisi: Sterik Engelleme



Benzoik asitte orto konumuna bağlanan her grup — elektron verici ya da çekici olsun — genellikle asitliği artırır.

01

Sterik İtme

Orto konumundaki hacimli grup, karboksil grubunu benzen düzleminden dışarı iter

02

Düzlemsellik Bozulur

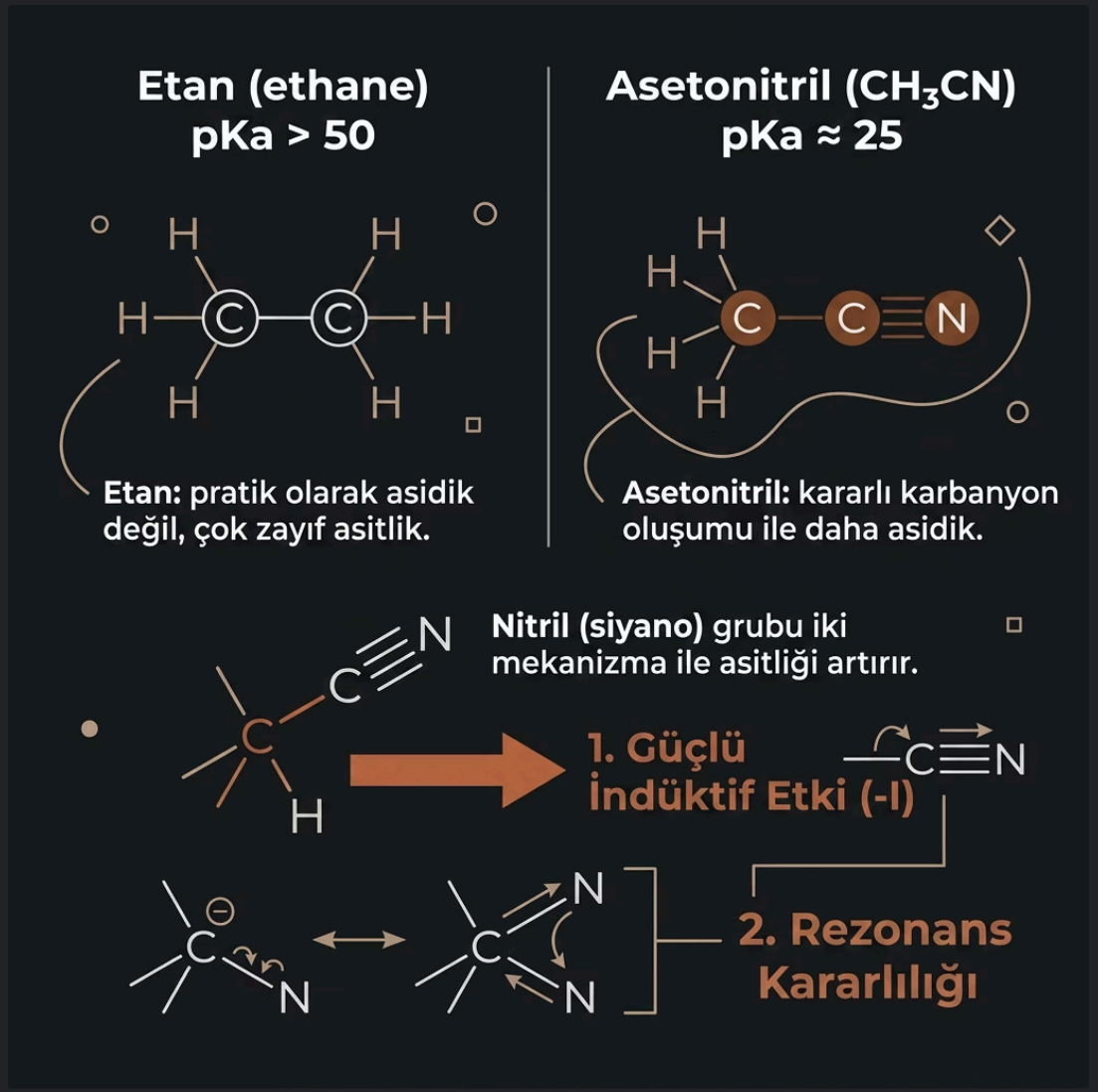
Düzlemsellik bozulunca halka ile karboksil arasındaki konjugasyon azalır

03

Asitlik Artar

Normalde elektron verici olan halka etkisi zayıflar → asitlik artar

Nitrillerde C-H Asitliği: Alfa-Karbon



Karboksilik asitlerde asidik proton oksijene bağlıdır (O-H asitliği); nitrillerde ise siyano grubuna komşu karbona bağlıdır (C-H asitliği) — bu tür asitler **karbon asitleri** olarak adlandırılır.

- Basit alkan (etan): pKa > 50 → pratikte asidik değil
- Asetonitril (CH_3CN): pKa ~ 25 → kararlı bir karbanyon üretilmesine olanak tanır
- Bu fark (~10^{25} kat), nitril grubunun alfa-karbonu üzerindeki iki etkisinden kaynaklanır

Nitril Grubunun Alfa-Asitliği: İki Temel Mekanizma

1. İndüktif Çekim

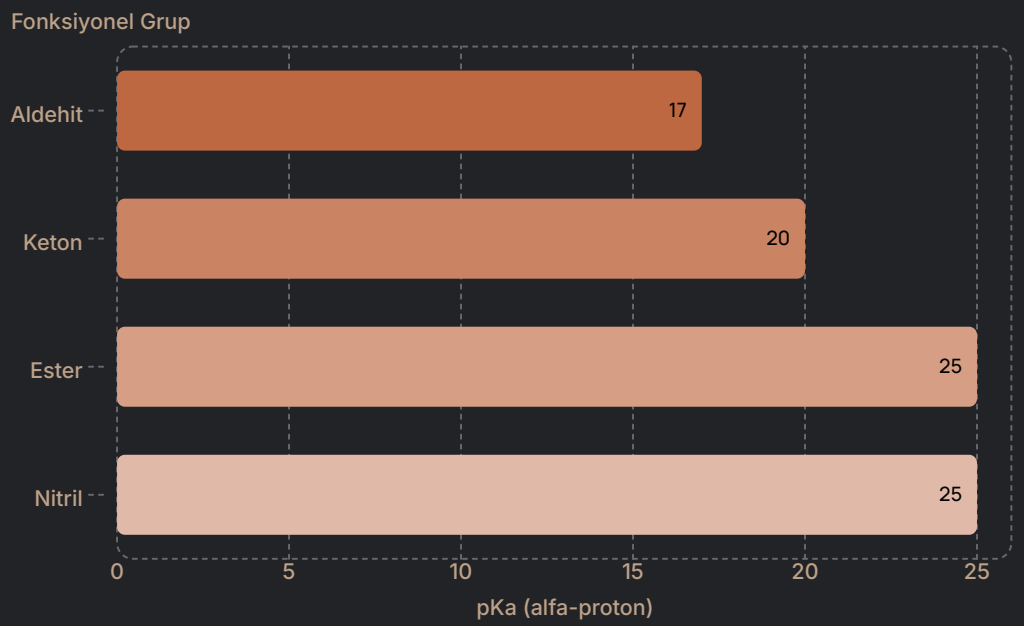
Nitril karbonu sp hibritleşmesi (%50 s-karakteri) yapmıştır; sp orbitalleri elektronu daha güçlü çeker ve C-H bağını zayıflatır.

2. Rezonans Stabilizasyonu — Keteniminat Oluşumu

Alfa-proton koparıldığında oluşan karbanyon ($^{-}CH_2-C\equiv N$), üçlü bağ sistemi üzerinden azota kadar delokalize olur; $CH_2=C=N^{-}$ (keteniminat) rezonans yapısı oluşturulur.

Bu iki mekanizmanın birlikte çalışması, nitrillerin alfa-karbonunu beklenmedik ölçüde asidik kılar.

Alfa-Proton Asitliklerinin Karşılaştırması



Farklı fonksiyonel gruplardaki alfa-proton asitlikleri sıralanır.

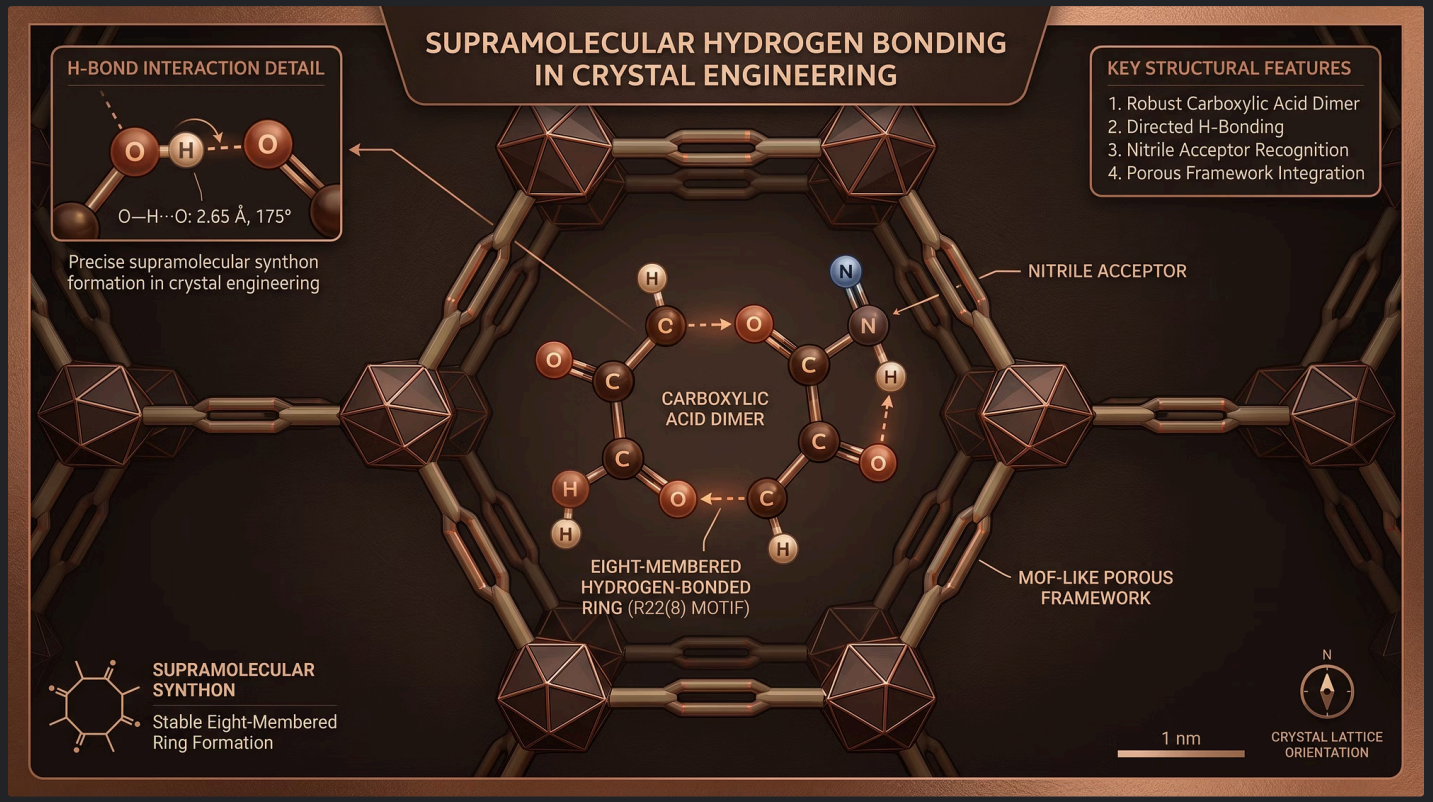
Esterlerde alkoksi grubunun rezonans ile elektron vermesi, karbonil çekim gücünü azaltır. Nitrillerde böyle bir "rakip rezonans" yoktur; ancak azotun yük stabilizasyon kapasitesi oksijenden düşük olduğu için esterlerle benzer bir seviyeye gelinir.

Çözücü Etkisi: Asitlik Bir İlişkidir

Aprotik çözücülerde (DMSO, asetonitril) asitlik sıralaması değişir; çünkü anyonlar sudan çok daha zayıf solvatize edilir.

- Suda asetik asit ile benzoik asit arasındaki pKa farkı DMSO'da çok daha belirgin hale gelir
- DMSO anyona hidrojen bağı yapamaz; dolayısıyla anyonun kararlılığı tamamen iç yapısına (rezonans ve indüktif etkilere) kalır
- Katyonlar (H^+) ise DMSO tarafından etkin biçimde sarılır

Supramoleküler Hidrojen Bağları



Karboksilik asitler, sekiz üyeli halka motifi ($R_2^2(8)$) oluşturarak dimerleşir; bu yapı DNA baz eşleşmelerine benzer bir tanıma mekanizması sunar.

Nitril Grubu (-CN)

Zayıf bir hidrojen bağı alıcısıdır

Spesifik Bağlanma

Karboksilik asidin güçlü donörü (-OH) ile C≡N···H-O şeklinde spesifik ve yönlü bağlar kurulur

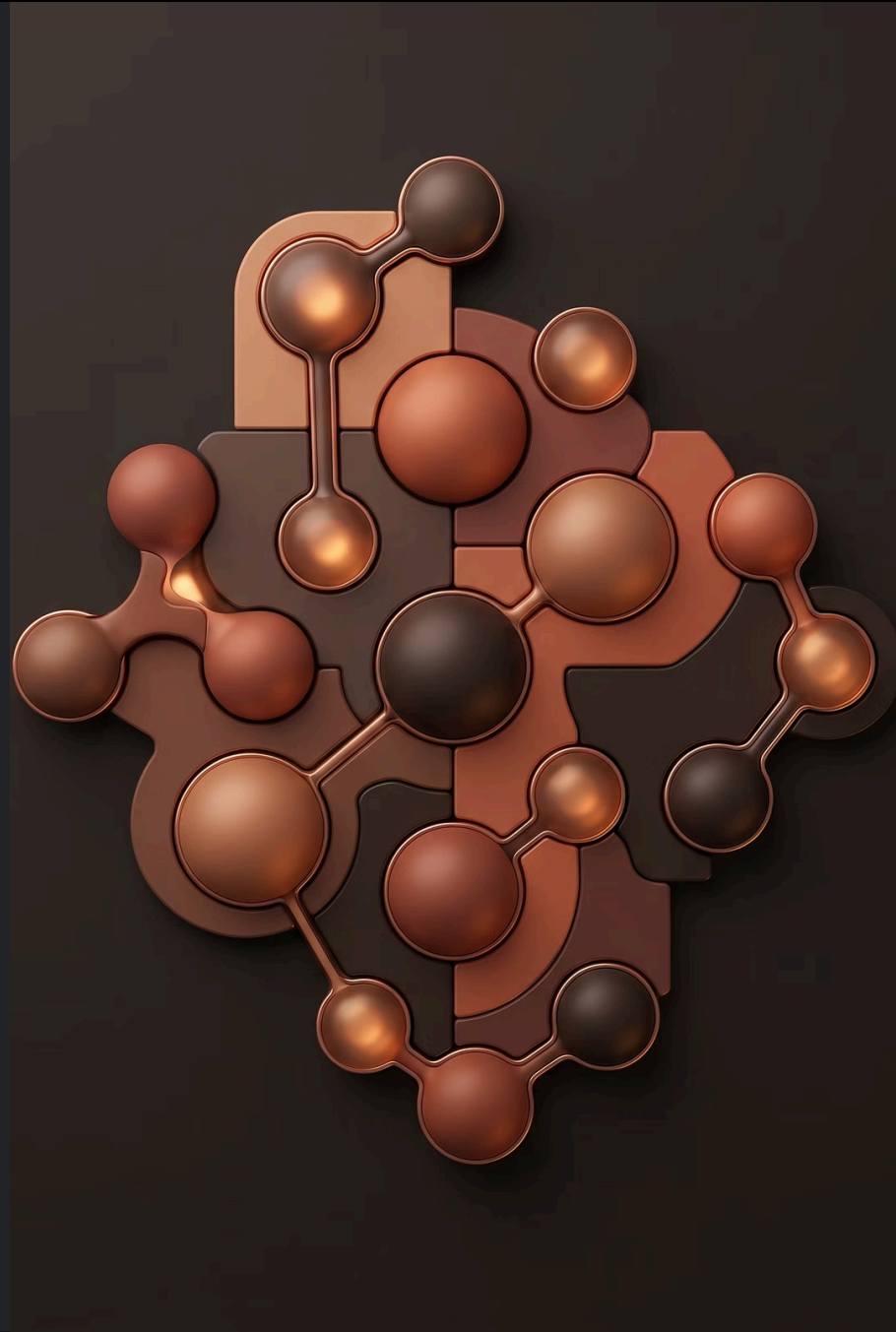
Uygulama Alanları

Kristal mühendisliğinde ve Metal-Organik Kafes (MOF) yapılarında gaz depolama özelliklerini belirlemek için kullanılır

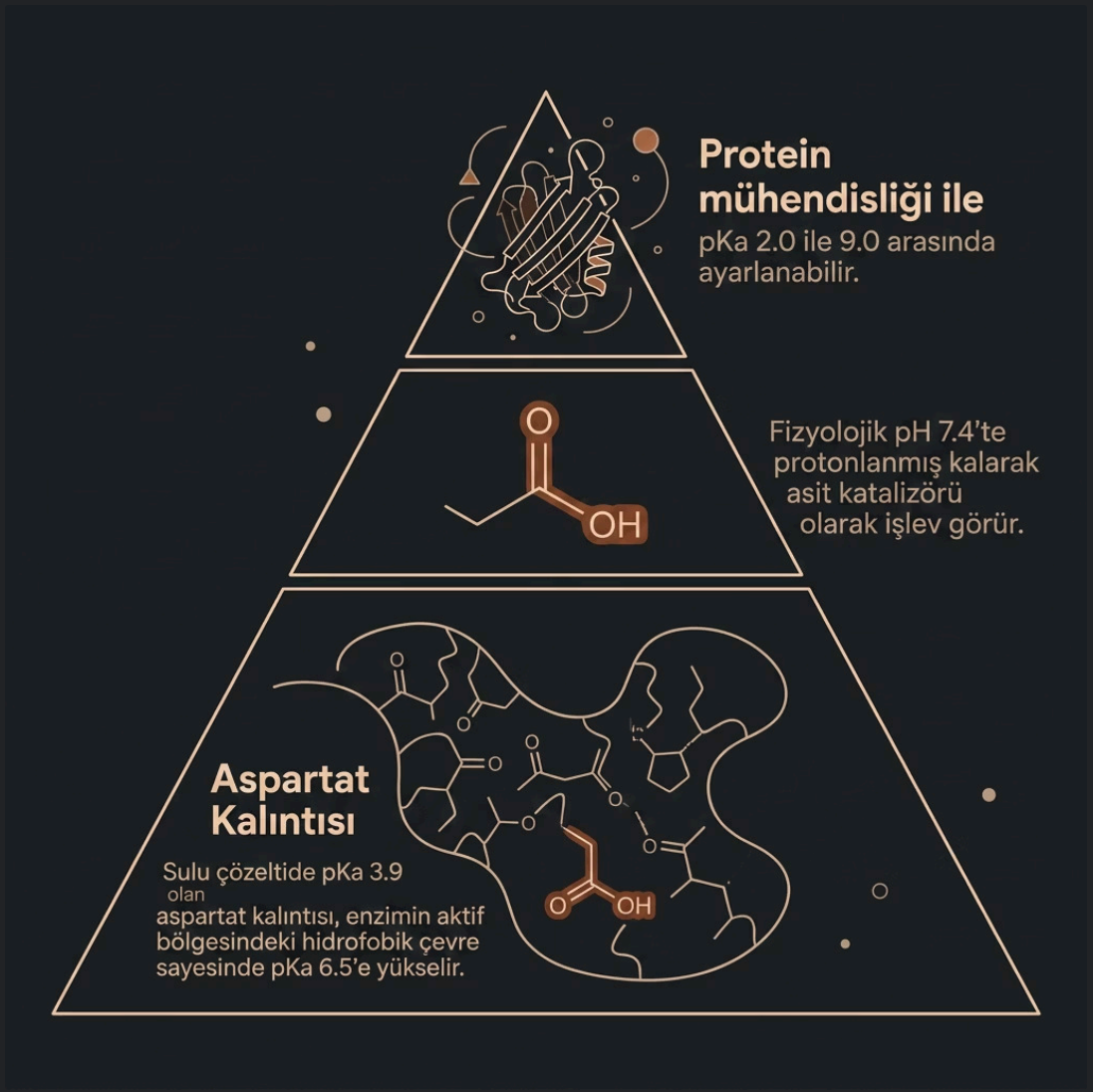
Atomların "Tanışması": Bir Tefekkür Notu

Atomların birbirini tanıması ve en uygun geometride kenetlenmesi, onlara yerleştirilmiş bir "dil"dir.

Supramoleküler yapılar, tek tek moleküllerde bulunmayan özelliklerin bir topluluk içinde nasıl ortaya çıktığını gösterir. Bu "birlikten kuvvet doğar" ilkesinin moleküler tezahürüdür; ve bu tezahürün plansız, yönlendiricisiz var olması düşünülemez.



pKa Pertürbasyonu: Enzimlerin İnce Ayar Düğmesi



Serbest çözeltide Aspartatın pKa değeri ~3.9'dur. Protein yapısı içinde ise bu değer 2.0 ile 9.0 arasında değiştirilebilir olarak tasarlanmıştır.

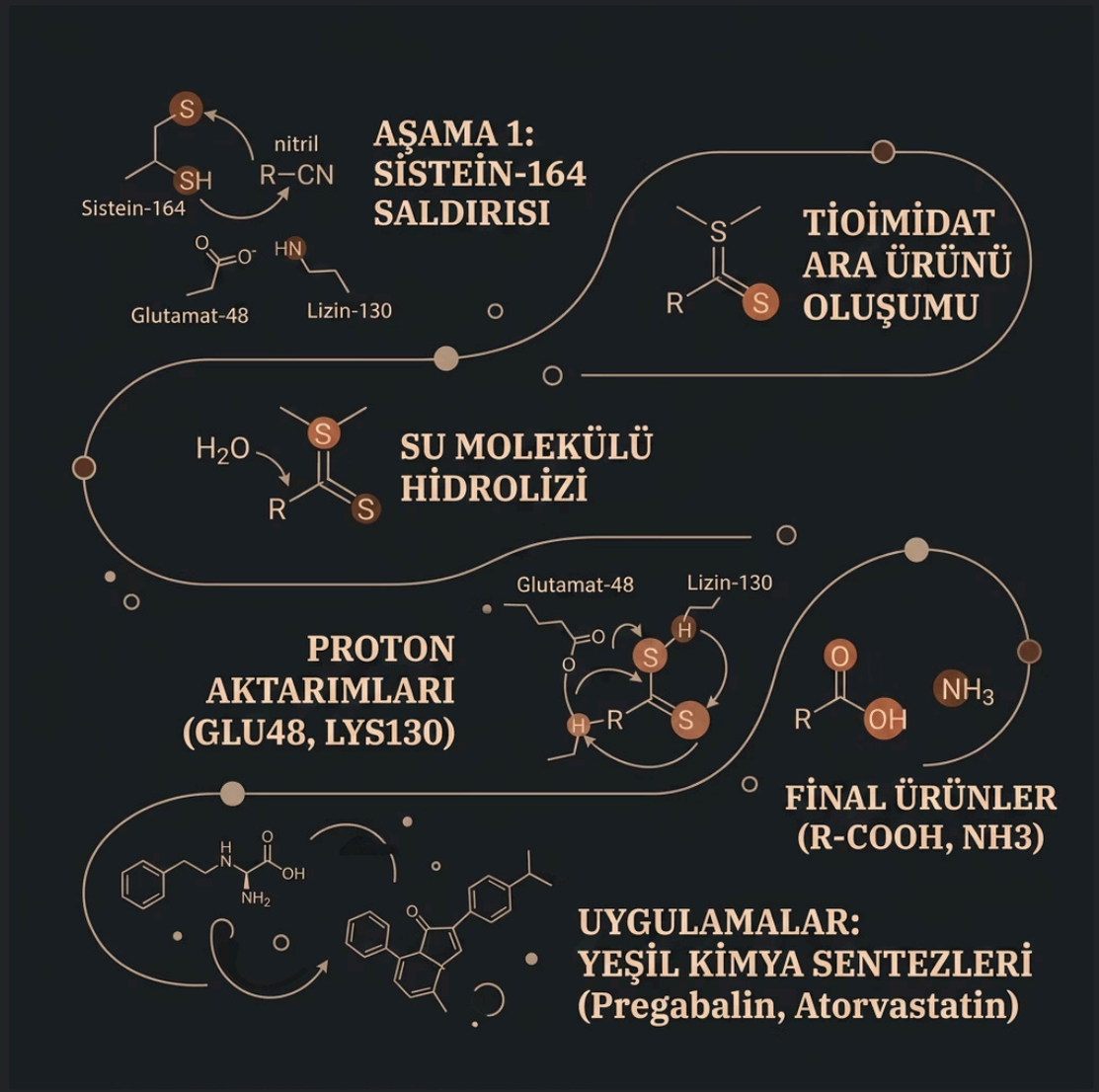
- Enzim, aspartatı hidrofobik amino asitlerle çevrelerse iyonlaşma zorlaşır → pKa yükselir (örn. 6.5)
- Fizyolojik pH'da (7.4) bile protonlu kalan aspartat, bir asit katalizörü olarak görev yapabilir
- Bu, enzim aktif bölgesinin her atomun konumunun özenle tasarlandığını gösterir

Katalitik Triad: Yük Rölesi Sistemi

Serin proteazlar (Kimotripsin vb.) Aspartat–Histidin–Serin üçlüsünü koordineli biçimde kullanır.

⚠ Bu zincirde Aspartat olmasa Histidin çalışmaz, Histidin olmasa Serin aktifleşemez. Sistemin indirgenemez karmaşıklığı, koordineli tasarımın bir göstergesidir.

Nitrilazlar: Toksik Nitrillerin Dönüştürülmesi



Bazı bakteriler ve bitkiler, nitrilaz enzimleri sayesinde toksik nitrilleri (R-CN) karboksilik asit (R-COOH) ve amonyağa (NH_3) dönüştürür.

01

Nükleofilik Saldırı

Sistein-164 nitrile nükleofilik saldırı gerçekleştirir

02

Hidroliz

Oluşan tiyoimidat ara ürünü su tarafından hidroliz edilir

03

Proton Transferi

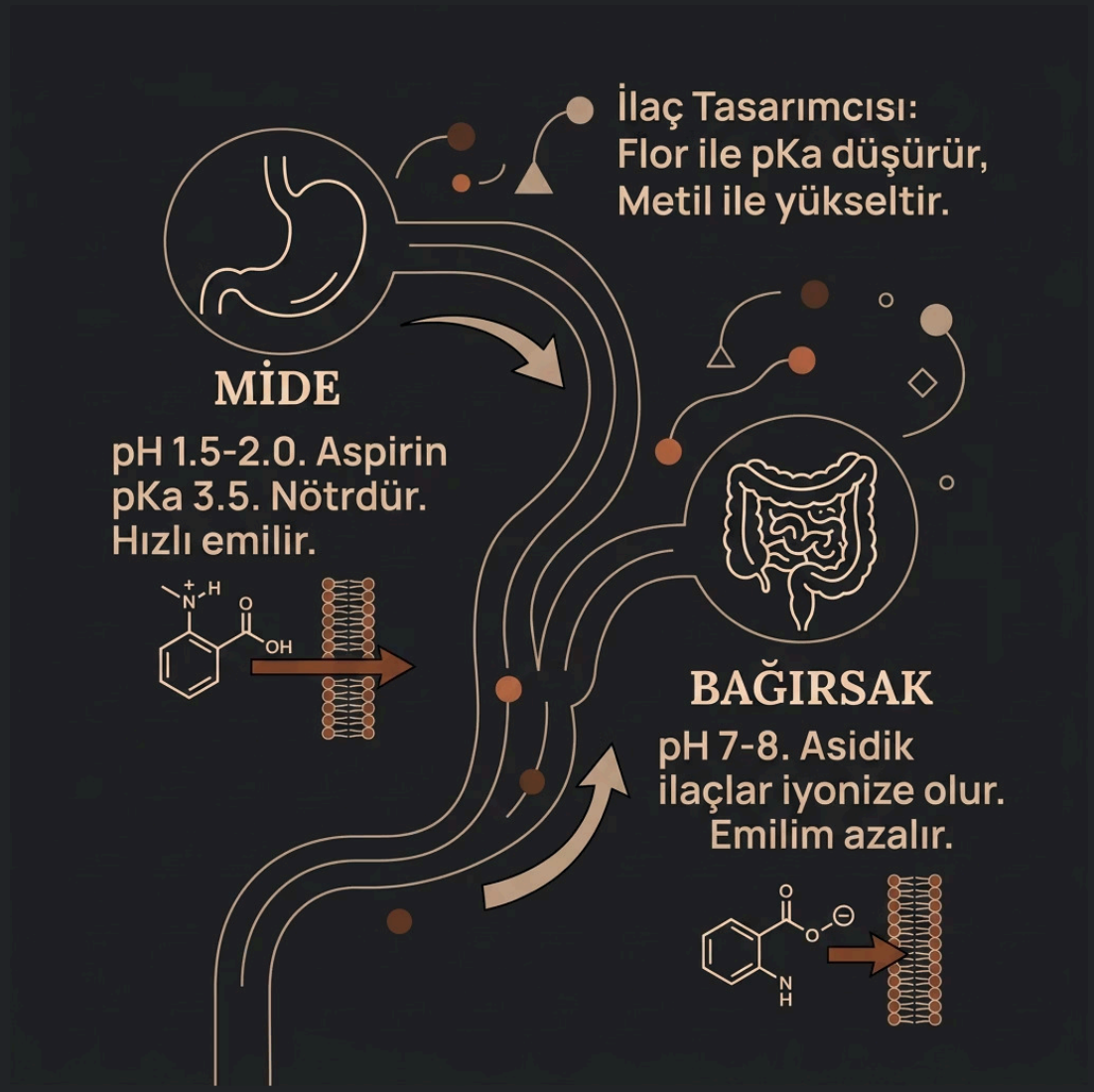
Glutamat-48 ve Lizin-130, proton transferlerini yönlendirir

04

Yeşil Kimya

Bu enzimler bugün ilaç ara maddelerinin (Pregabalin, Atorvastatin) yeşil kimya ile üretiminde kullanılır

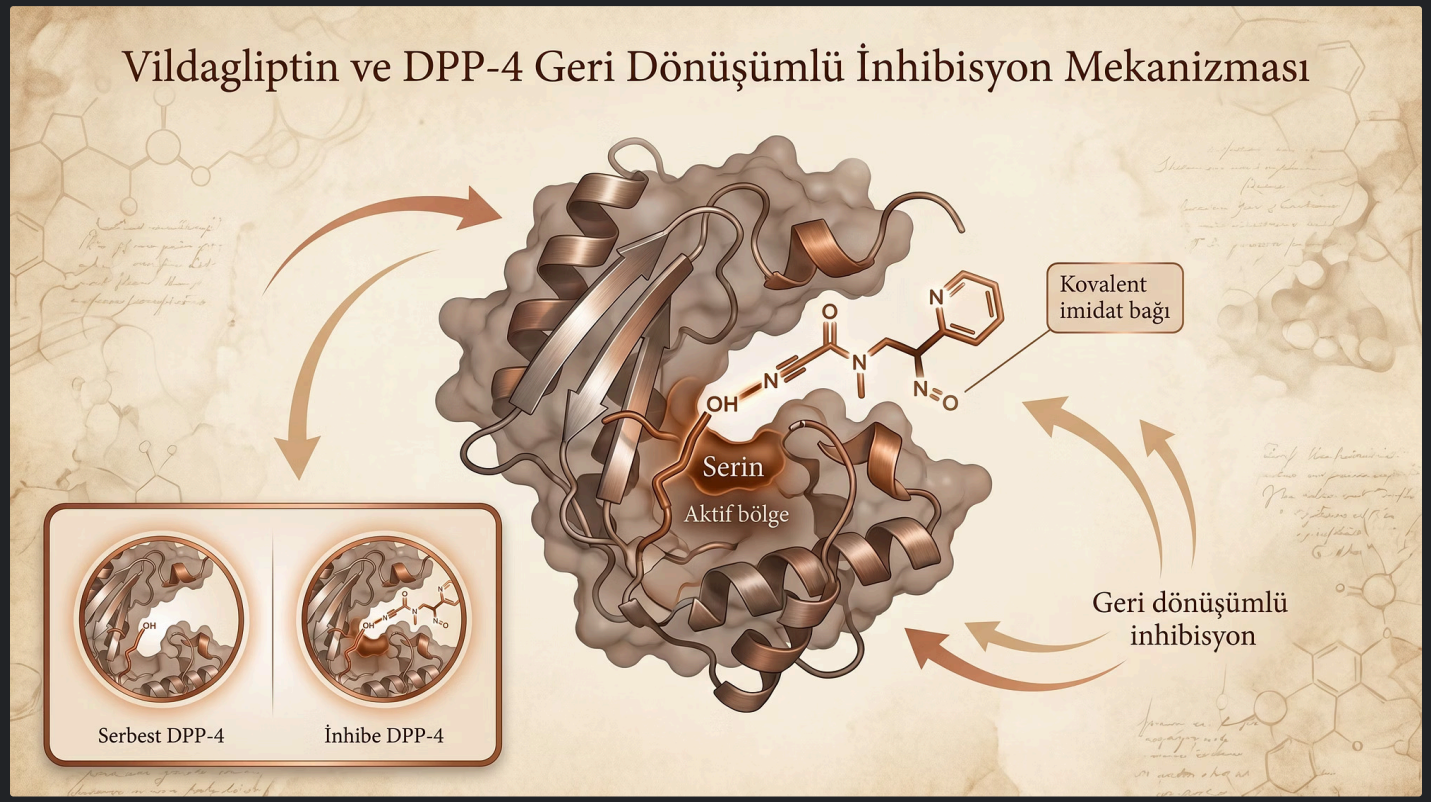
İlaç Emilimi ve pKa: ADME İlişkisi



İlacın iyonlaşma durumu (pKa), vücuttaki emilim bölgesini ve hızını belirler.

- **Mide (pH ~1.5–2.0):** Aspirin (pKa 3.5) burada protonlu ve nötrdür → yağlı zarlardan kolayca geçer → hızla emilir
- **Bağırsak (pH ~7–8):** Asidik ilaçlar iyonlaşır (anyon olur) → emilimleri azalır
- **İlaç Tasarımı:** İlaç tasarımcıları flor ekleyerek pKa'yı düşürebilir ya da metil ekleyerek yükseltebilir → emilim bölgesi kontrol altına alınır

Nitril "Savaş Başlığı" ve Tersinir Kovalent İnhibisyon



Vildagliptin (diyabet ilacı), DPP-4 enziminin aktif bölgesindeki Serin-610 ile kovalent bir imidat bağı oluşturur — ancak bu bağ **tersinirdir**.

Tutma ve Serbest Bırakma

İlaç enzimi belirli bir süre tutar, ardından serbest bırakır

Fren Mekanizması

Enzim tamamen yok edilmez; yalnızca aşırı aktivitesi frenlenmiş olur

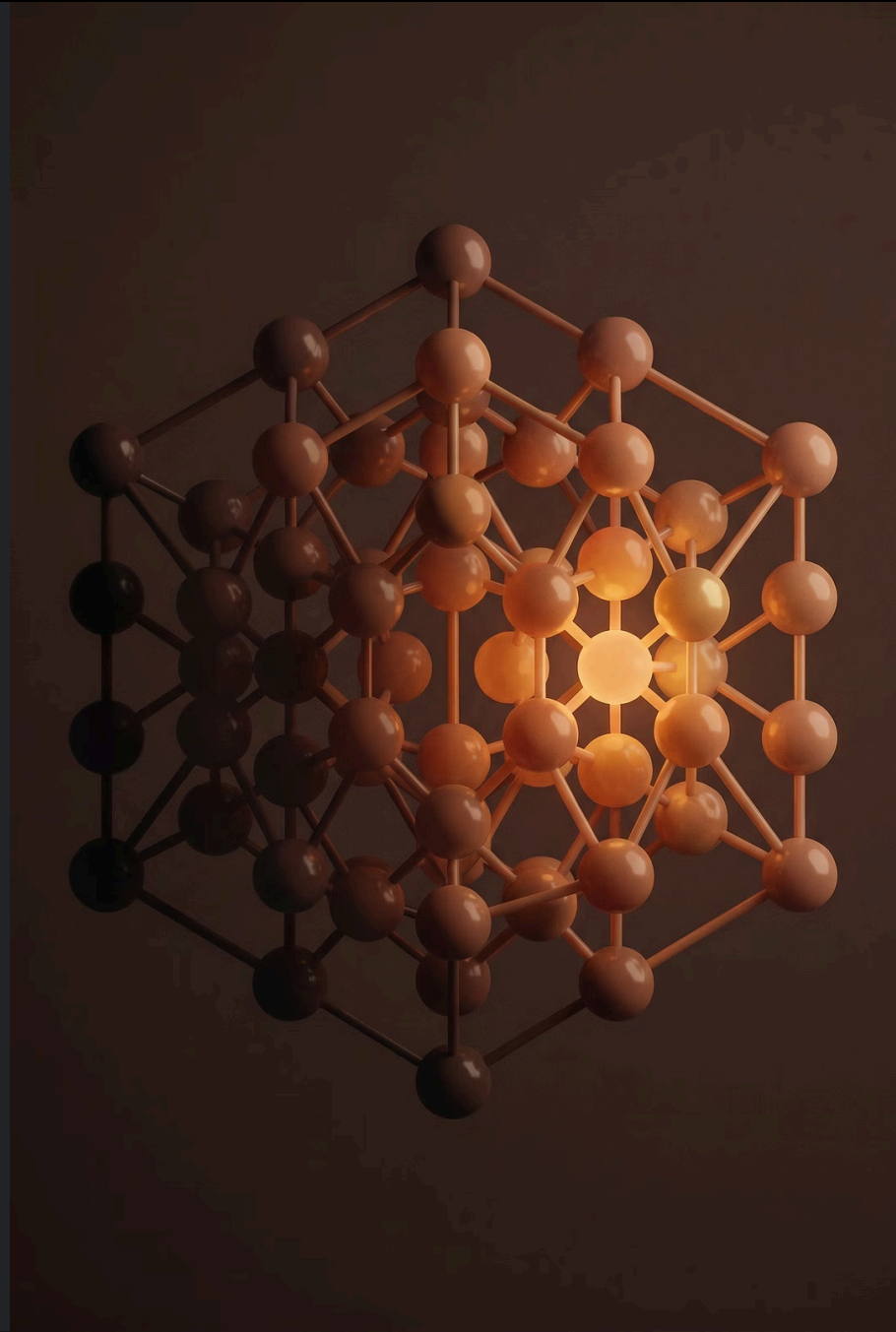
Yumuşak Reaktivite

Nitrilin "yumuşak" reaktivitesi bu dengeyi sağlar: daha reaktif bir grup olsaydı diğer proteinlere saldırır ve toksik olurdu

Maddenin Doğasına Gizli Şifa

İnsan aklının keşfettiği bu tedavi yöntemleri, aslında insandaki moleküler anahtarların (enzimlerin) şifresinin çözülmesidir.

- Hastalık (diyabet) ile şifasının (nitril grubunun tersinir etkileşimi) aynı sistemin içine yerleştirilmiş olması, maddenin doğasına gömülü potansiyelin (kanunun) kim tarafından koyulduğunu sormayı gerektirir.



Sentez: Moleküler Düzenden Anlam Çıkarmak

Bu derste işlenen her mekanizma, birbiriyle bağlantılı üç ilkeyi ortaya koyar:

Atomlardaki İtaat

Rezonans, indüktif çekim, solvatasyon — bunların hiçbiri atomların kendi kararı değil; fizik kanunları olarak tecelli eden emirlere uymalarıdır

Biyolojik Uygunluk

Karboksilik asitlerin pKa değerlerinin (4–5), fizyolojik pH (7.4) ile kurduğu ilişki; tampon sistemlerinin, enzim aktivitelerinin ve hücresel taşımanın temelidir

Zıtların Birliği

Aynı nitril grubu, bir bitkide zehir, bir ilaçta şifadır — maddenin bizatihi değil, nerede ve ne miktarda kullanıldığının önemi buradan anlaşılır